

# Postmenopozal Dönemdeki Kadınlarda Değişik Dozlarda Transdermal Estradiol ve Oral Konjuge Estrojen Replasman Tedavilerinin Serum Lipid ve Lipoproteinleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

EVALUATION OF EFFECTS OF DIFFERENT DOSES TRANSDERMAL ESTRADIOL AND ORAL CONJUGATED ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY ON SERUM LIPIDS AND LIPOPROTEINS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Ünal ERSOY\*, Necip KEPKEP\*\*

\* Uzm.Dr.,Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Araşt.Gör.,

\*\* Doç.Dr.,Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Başkam, GAZİANTEP

## Özet

**Amaç:** Postmenopozal dönem kadınlarda değişik dozlarda transdermal estradiol ve oral konjuge estrojen replasman tedavilerinin serum lipid ve lipoprotein metabolizması üzerine etkilerinin karşılaştırılması.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya kliniğimize çeşitli klimakterik yakınmalar ile başvuran, doğal olarak menopoza girmiş 125 olgu alındı.Hastalar 25'er kişiden oluşan 5 gruba ayrıldı. HRTalmayan olgulardan (Grup 1) kontrol grubu oluşturuldu. 2. ve 3. gruplara sırasıyla günde 0.05 ve 0.10 mg transdermal estradiol, 4. ve 5. gruplara 0.625 ve 1.25 mg oral konjuge estrojen siklik (1-21 gün) olarak verildi. Tedavi gruplarına siklusun son 12 günü 5 mg/güü medroksiprogesteron asetat (MPA) ilave edildi. Tedavi öncesi ve 6.ayın sonunda tüm olguların serum total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** 6. ayın sonunda, 0.625 ve 1.25 mg oral konjuge estrojen(OKE) verilenlerde daha anlamlı olmak üzere LDL ve total kolesterol düzeyleri bütün tedavi gruplarında anlamlı şekilde azaldı.HDL düzeyleri 0.05 mg transdermal estradiol (TDE2) verilen grupta anlamlı şekilde yükselmezken, oral konjuge estrojen verilenlerde daha anlamlı olmak üzere diğer tedavi gruplarında arttı.Trigliserid düzeyleri transdermal estradiol verilen gruplarda azalırken oral konjuge estrojen verilen gruplarda arttı.Kontrol grubunda trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmadı.

**Sonuç:** Oral konjuge estrojen ve transdermal estradiol replasman tedavileri serum lipid ve lipoprotein profilini kardiovasküler hastalık riskini azaltacak şekilde değiştirdi.

**Anahtar Kelimeler:** HRT, Menopoz, Transdermal estradiol, Konjuge estrojen

T Klin Jinekoloj Obst 1999, 9:204-210

Geliş Tarihi: 07.11.1998

Yazışma Adresi: Dr.Ünal ERSOY

Güneykent mh. 208. Sok.

Çağ B Sitesi 6. Blok D. 5 GAZİANTEP

## Summary

**Objective:** The purpose of this study is to detect the effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen replacement therapy on the metabolism of lipids and lipoproteins.

**Institution:** Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology.

**Materials and Methods:** One hundred and twenty five postmenopausal women with climacteric symptoms were included in the study. The patients were randomized into five groups. Each group included 25 women. First group was the control group and they were not given any medication. The second and the third groups were treated with cyclic (1-21) transdermal estradiol at the doses of 0.05 and 0.10 mg respectively. The fourth and fifth groups were treated with cyclic (1-21) oral conjugated estrogen at the doses of 0.625 and 1.25 mg respectively. All groups except the control group were treated with MPA 5 mg per day during the last 12 days of each cycle.

**Serum total cholesterol, LDL, HDL and triglyceride levels were measured from blood for each patient before and at the 6th month of the treatment.**

**Results:** Women who completed 6 month of follow up was analysed. When compared with the initial values, the levels of LDL and total cholesterol decreased significantly in all of groups except the control group. After oral conjugated estrogen treatment the decrease was more significant respectively in the groups which were treated at the doses of 0.625 and 1.25 mg. The level of HDL did not increase after 0.05 mg transdermal estradiol when it increased in the other groups especially after oral conjugated estrogen administration. The main difference between oral conjugated estrogen and transdermal estradiol treatments was the decrease of triglyceride levels transdermal group when triglyceride levels increased latter group.

**Conclusion:** Oral conjugated estrogen and transdermal estradiol replacement therapies change serum lipid and lipoprotein levels which in turn can decrease the risk of cardiovascular disease.

**Key Words:** HRT, Menopause, Transdermal estradiol, Conjugated estrogen

T Klin J Gynecoloj Obst 1999, 9:204-210

Klimakterium estrojen hormonu eksikliğine bağlı pek çok bedensel ve ruhsal değişikliği beraberinde getiren bu nedenle hayat kalitesini önemli boyutlarda değiştirebilen belirtilerle karakterize bir dönemdir.

Teknoloji ve tıbbi alanda meydana gelen gelişmeler, yaşam süresinin uzaması menopoz sonrası bölümün önem kazanmasına neden olmuştur. Menopoz sonrası yıllarını doktor kontrolü dışında geçiren bir kadın bekleyen genitoüriner sistem atrofileri, osteoporoz, kardiovasküler sistem hastalıkları ve psikiyatrik sorunlar üzerinde ciddi şekilde durulması gereken konulardır. Kadınların postmenopozal dönemi sağlıklı ve kendi kendine yeterli olarak geçirebilmeleri için koruyucu hekimlik yönünden hormon replasman tedavisi (HRT) gerekmekte ve gün geçtikçe klinikte artan bir yer bulmaktadır.

HRT'nin kardiovasküler hastalıkları azaltmada, osteoporozu önlemede, genitoüriner atrofiyi düzeltmede ve kadının vazomotor dengesizliğini kontrol ederek emosyonel durumunu rahatlatmadaki etkinliği kabul edilmekle birlikte, postmenopozal dönemde her kadının tedavi edilip edilemeyeceği tartışmaları halen sürmektedir. Bu konuda günümüzdeki genel eğilim menopoza giren ve belirgin kontrendikasyon bulunmayan kadınlara HRT verilmesi yönündedir. HRT amacı ile seçilecek tedavi yöntemi faydalı etkilerinin yanısıra endometriyum kanserine karşı koruyucu olmalı, lipid ve lipoprotein profilini kardiovasküler hastalık riskini azaltacak şekilde değiştirmelidir.

Çalışmamızda değişik dozlardaki transdermal estradiol ve oral konjuge estrojen replasman tedavilerinin serum lipid ve lipoprotein metabolizması üzerine olan etkileri incelendi.

### Materyel ve Metod

Çalışmaya 1995-1997 tarihleri arasında polikliniğimize çeşitli klimakterik şikayetler nedeni ile başvuran, yaş ortalaması 50.21 olan, serum gonadotropin ve estrojen düzeyleri postmenopozal seviyelerde bulunan, doğal olarak menopoza girmiş 125 kadın alındı. Olguların son menstrüasyon tarihleri çalışmaya başlanmasından en az 6 ay önce idi ve hiç birisi lipid ve karbonhidrat metabolizmasını etkilemesi olası ilaçlar almamaktaydı. İlk kan örneği alınmasından en az 6 ay öncesine kadar HRT

verilmemişti. Çalışma dışı bırakılma kriterleri arasında meme Ca, aktif veya kronik karaciğer hastalığı, yeni geçirilmiş tromboembolik atak, tiroid hastalığı, kontrol altında bulunmayan hipertansiyon ve diabetes mellitus vardı.

Çalışma randomize, bağımsız eş zamanlı kontrollü çalışma düzeninde yapıldı. Tedavi öncesi HRT'nin faydaları ve tartışılan riskleri konusunda kadınlara bilgi verildi, kontrollü bir tedavinin güvenilirliği anlatıldı, HRT konusundaki soruları cevaplandırıldı. Çalışmaya alınan 125 postmenopozal kadın 5 gruba ayrıldı. 1. gruptaki HRT almayan 25 olgudan kontrol grubu oluşturuldu. 2. ve 3. gruplardaki 25'er olguya günlük estradiol salgılama miktarı 0.05 ve 0.10 mg olan bir transdermal estradiol (TDE2) sistemi (estraderm TTS 50, 100 flaster), 4.ve 5. gruplardaki 25'er olguya günde 0.625 ve 1.25 mg oral konjuge estrojen (OKE) (premarin 0.625, 1.25 mg tb.) sıklık (1-21 gün) olarak verildi. Her siklusun son 12 günü 5 mg/gün medroksiprogesteron asetat (MPA) (farlutal tb) tedaviye eklendi.

Başlangıç ve 6. ayın sonunda serum total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL düzeyleri enzimatik trinder metoda uygun olarak Technicon Dax firması tarafından imal edilmiş Technicon omnipak reagent kit prosedürüne göre hazırlanan çalışma ayıraçları kullanılarak ölçüldü.

Başlangıç ve 6. ayın sonundaki ağırlık, kan basıncı, serum lipid ve lipoprotein düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesi "Wilcoxon Signed Rank" testi, gruplar arası tedavi değerlerinin karşılaştırılması için varyans analizi yapıldı. Gruplar arasındaki yaş ve postmenopozal süre bakımından fark olup olmadığı "Mann-Whitney" testi ile değerlendirildi.

$P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı sayıldı.

### Bulgular

Çalışmanın 6. ayını tamamlayan 125 olgunun sonuçları analiz edildi (Tablo 1).

6. ayın sonunda; başlangıca göre Tablo 1'de gösterilen değerlerde anlamlı farklılıklar olmadı ( $P > 0.05$ ) (Tablo 2).

Gruplar arasında yaş ve postmenopozal süre bakımından anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). HRT sırasında kadınların ağırlık ve kan basınçlarında anlamlı değişiklikler olmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 1.** Kontrol grubunu oluşturan 25 olgunun başlangıç ve 6. ay sonundaki kan basıncı ve biyokimya değerleri (ortalama  $\pm$  standart sapma)

	Başlangıçta	6. ay sonunda
Ağırlık (kg)	62.60 $\pm$ 3.2	63.36 $\pm$ 4
Sistolik KB (mmHg)	125.80 $\pm$ 13.7	126.01 $\pm$ 13.9
Diastolik KB (mmHg)	77.80 $\pm$ 7.2	78.00 $\pm$ 7.2
Total Kolesterol (mg/dl)	200.40 $\pm$ 30.5	200.52 $\pm$ 29.1
Trigliserid (mg/dl)	102.40 $\pm$ 41.3	103.20 $\pm$ 39.4
L D L (mg/dl)	130.20 $\pm$ 37.5	131.80 $\pm$ 36.3
H D L (mg/dl)	49.40 $\pm$ 9.1	49.24 $\pm$ 8.9
Estradiol (pg/ml)	18.70 $\pm$ 7.1	17.84 $\pm$ 7.2
FSH (mIU/ml)	81.30 $\pm$ 15.5	82.32 $\pm$ 14.1
LH (mIU/ml)	61.80 $\pm$ 11.9	62.48 $\pm$ 11.8

6. ayın sonunda;

-Kontrol grubunda total kolesterol, L D L H D L ve trigliserid düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmadı ( $p>0.05$ ).

Kontrol grubu ve başlangıç değerlerine kıyasla;

-0.05 ve 0.1 mg transdermal estradiol verilen kadınlarda total kolesterol, L D L ve trigliserid

düzeyleri anlamlı şekilde düştü ( $P<0.05$ ). HDL düzeylerinde transdermal estradiol'ün 0.1 mg dozuyla anlamlı artışlar olurken ( $P<0.05$ ), 0.05 mg dozuyla anlamlı değişiklik olmadı ( $P>0.05$ ).

-Total kolesterol ve L D L düzeylerini azaltması bakımından, transdermal estradiol dozları arasında anlamlı farklılık yokken ( $P>0.05$ ), trigliserid düzeyleri 0.10 mg TDE2 dozuyla daha anlamlı azaldı (0.05 mg TDE2'e göre farklılık  $P<0.05$ ).

-Oral konjuge estrojen tedavisi total kolesterol ve L D L düzeylerini anlamlı şekilde azaltırken, trigliserid ve HDL düzeylerini anlamlı şekilde arttırdı. OKE'nin iki dozu arasında total kolesterol azalması ( $P<0.01$ ) ve HDL artışı ( $P<0.01$ ) bakımından anlamlı farklılık yokken ( $p>0.05$ ), yüksek dozu trigliserid düzeylerini daha anlamlı yükseltti ( $p<0.001$ ), L D L düzeylerini daha anlamlı azalttı ( $p<0.001$ ) (0.625 mg OKE'e göre farklılık  $p<0.05$ ).

0.05 mg TDE2 verilenlere kıyasla;

-0.625 mg oral konjuge estrojen, total kolesterol ve L D L düzeylerini daha anlamlı şekilde azaltırken ( $P<0.05$ ), HDL düzeylerini daha anlamlı arttırdı ( $P<0.01$ ).

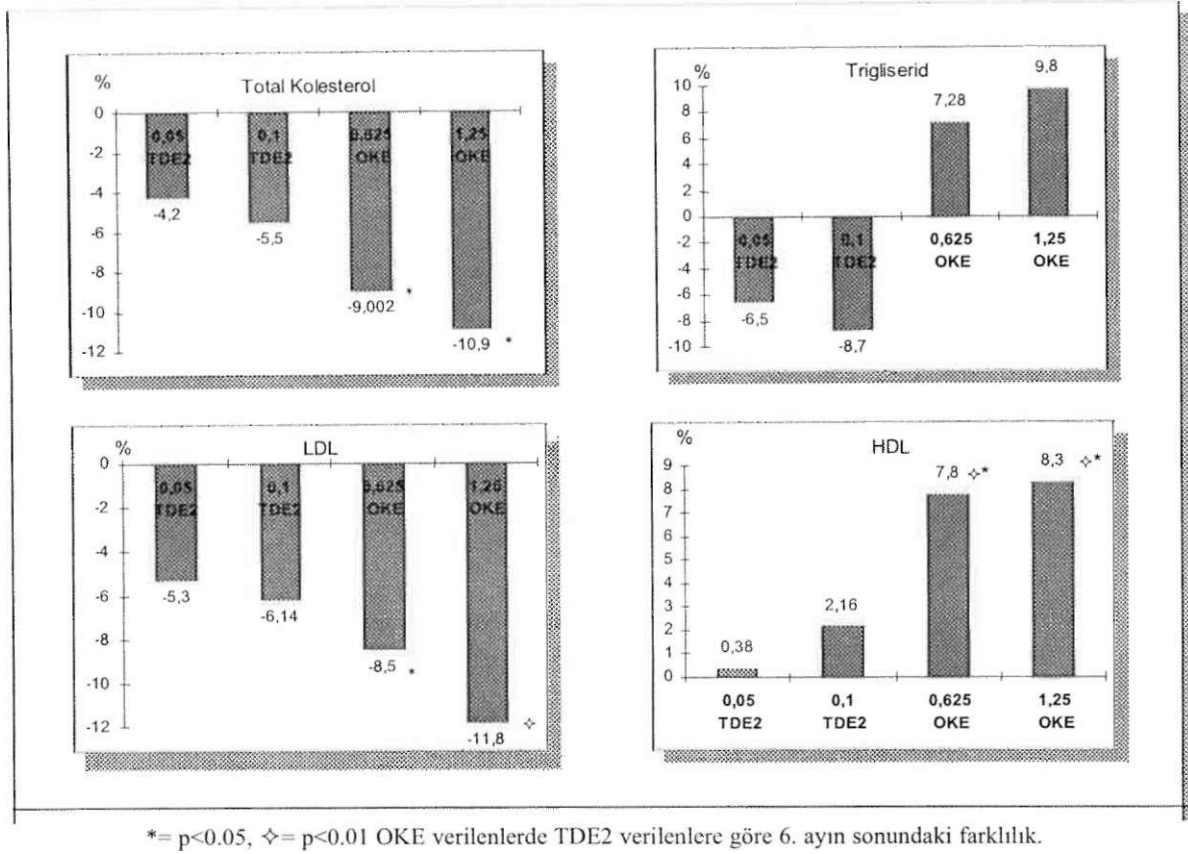
**Tablo 2.** Hormon replasman tedavisi verilen olguların başlangıçtaki yaş, postmenopozal süre, ağırlık ve kan basıncı değerleri (ortalama  $\pm$  standart sapma)

	0.05mg TDE2 n:25	0.1 mg TDE2 n:25	0.625mg OKE n:25	1.25 mg OKE n:25
Yaş (yıl)	50.1 $\pm$ 1.8	51.2 $\pm$ 1.6	49.7 $\pm$ 2.04	50.5 $\pm$ 1.9
Postmenopozal süre(ay)	17.9 $\pm$ 7.9	16.9 $\pm$ 7	17.45 $\pm$ 6.4	18.9 $\pm$ 7
Ağırlık (Kg)	63.5 $\pm$ 4.7	64.1 $\pm$ 4.1	63.19 $\pm$ 4.4	64 $\pm$ 4.5
Sistolik KB (mmHg)	130.4 $\pm$ 11	129.1 $\pm$ 9	128.1 $\pm$ 9.2	129.9 $\pm$ 10
Diastolik KB (mmHg)	77.25 $\pm$ 7.8	76.15 $\pm$ 7.1	74.5 $\pm$ 9.7	73.25 $\pm$ 8.8

**Tablo 3.** Hormon replasman tedavisi verilen gruplarda başlangıç ve 6. ayın sonunda serum lipid ve lipoprotein düzeyleri (Ortalama  $\pm$  standart sapma)

Gruplar	Total Kolesterol (mg/dl)	Trigliserid (mg/dl)	L D L (mg/dl)	H D L (mg/dl)
0.05 mg/gün TDE2 (n=25)	204 $\pm$ 11 195.4 $\pm$ 11.09*	104.4 $\pm$ 8.3 97.6 $\pm$ 6 *	125.6 $\pm$ 9.6 <b>118-9 <math>\pm</math> 6.1 *</b>	51.9 $\pm$ 13.1 52.1 $\pm$ 12.8
0.1 mg/gün TDE2 (n=25)	204.1 $\pm$ 10.5 192.8 $\pm$ 12*	105.1 $\pm$ 6.8 95.9 $\pm$ 11.3**	126.04 $\pm$ 5.6 118.3 $\pm$ 6.5*	50.8 $\pm$ 3.6 51.9 $\pm$ 4.7*
0.625mg/gün OKE (n=25)	205.2 $\pm$ 14.2 186.7 $\pm$ 22**	104.9 $\pm$ 7.5 112.5 $\pm$ 9.3**	124.7 $\pm$ 5.2 114.1 $\pm$ 9.4**	51.04 $\pm$ 2.9 55.02 $\pm$ 3.1**
1.25 mg/gün OKE (n=25)	205.8 $\pm$ 14 183.3 $\pm$ 18.3**	103.08 $\pm$ 14.1 113.18 $\pm$ 16***	128 $\pm$ 9.9 112.9 $\pm$ 13.5**	52.6 $\pm$ 3.9 56.96 $\pm$ 3.2**

\*=  $p<0.05$ , \*\*=  $p<0.01$ , \*\*\*=  $p<0.001$ . Kontrol grubu ve başlangıç değerlerine göre 6.ay sonundaki farklılık.



Şekil 1. TDE2 ve OKE verilen postmenopozal 100 olguda başlangıca göre serum lipid ve lipoprotein düzeyindeki değişiklikler

-1.25 mg oral konjuge estrogen, total kolesterol ( $P<0.05$ ) ve LDL ( $P<0.01$ ) düzeylerini daha anlamlı azaltırken, HDL düzeylerini daha anlamlı ( $P<0.01$ ) arttırdı.

0.01 mg TDE2 verilenlere kıyasla;

-0.625 mg oral konjuge estrogen, total kolesterol ve LDL düzeylerini anlamlı azaltırken ( $P<0.05$ ), HDL düzeylerini daha anlamlı arttırdı ( $P<0.05$ ).

-1.25 mg oral konjuge estrogen, total kolesterol ( $P<0.05$ ) ve LDL ( $P<0.01$ ) düzeylerini daha anlamlı azaltırken, HDL düzeylerini daha anlamlı ( $P<0.05$ ) arttırdı.

-Trigliserid düzeyleri TDE2 verilen kadınlarda azalırken, OKE verilenlerde arttı.

### Tartışma

Kadınlarda menopoz öncesinde kardiovasküler hastalık riski aynı yaşta erkeklerdekinin üçte biri

kadardır. Buna karşılık 60 yaş sınırı geçildiğinde bu fark kabaca eşitlenmekte, 70 yaşından sonra kadınlardaki risk oranı erkeklerdekinin geçmektedir (1,2). Postmenopozal dönemde kadınlarda kardiovasküler hastalık riskinin yükselmesine, estrogen eksikliği sonucu plazma lipid ve lipoprotein profilinde meydana gelen değişikliklerin, yani HDL düzeylerinin azalması, LDL, trigliserid ve total kolesterol düzeylerinin yükselmesinin neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda total kolesteroldeki % 1'lik artışın koroner arter hastalığında % 2 artışa, LDL'deki %11 azalmanın ise koroner arter hastalığında %19 azalmaya, HDL'deki 1mg/dl azalmanın %2'lik artışa neden olduğu saptanmıştır (3,4).

Postmenopozal HRT'nin temel amaçlarından birisi kardiovasküler sisteme ait risklerin azaltılmasıdır. Çünkü HRT postmenopozal dönemde kadın ölüm sebepleri arasında ilk sıraya yükselen kardiovasküler hastalık riski ve buna bağlı ölümleri

yaklaşık %48-50 oranında azaltmaktadır. 5 yıl süreli kullanımlarda ileri yaş myokard infarktüsü riskini ilk kriz için %41, tekrarlayan krizler için ise %60 oranında azaltmaktadır. HRT özellikle koroner kalp hastalıkları riskinde sağladığı olumlu değişimlerle birlikte serebral damarlardaki aterosklerotik daralmalar sonucu inme ve buna bağlı ölüm riskini de hipertansiyon varlığına ya da sigara alışkanlığına bakmaksızın %46 oranında azaltmaktadır (5-7).

Estrojen replasman tedavileri plazma lipid ve lipoprotein profilini olumlu yönde etkileyerek postmenopuzal dönemde kadınlarda artmış olan kardiovasküler hastalık riskini azaltmaktadır (6,8,9). Ancak lipid ve lipoprotein düzeylerinde meydana gelen değişiklikler tek başına estrojenin kardiovasküler hastalık riskini azaltıcı etkisini açıklayamamaktadır. Estrojenlerin diğer bir çok etkileri kardiovasküler sistem üzerinde olmaktadır. Bu non lipid etkiler menopozun insülin ve glikoz metabolizması üzerine olan olumsuz etkilerini de tersine çevirmektedir. Nitekim estrojenler kardioprotektif etkisinin yaklaşık %25-30 kadarını lipid-lipoprotein metabolizması dışında neden olduğu olumlu değişimler sayesinde gerçekleştirmektedir (10). Bu mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir ;

1- LDL'nin arter duvarındaki oksidasyonun önlenmesi; böylece estrojen LDL'nin ateroskleroz odaklarında yıkımını, dolayısıyla intimada kolesterol toplanmasını engellemektedir.

2- Estrojen kuvvetli bir vazodilatatör olan prostasiklin aktivitesinde artış , kuvvetli bir vazokonstrüktör olan tromboksan sentezinde azalma sağlamaktadır.

3- Aterosklerozda ikinci basamak olan makro-fajların toksik ajanları salgılama, böylece trombositlerin arter duvarına yapışması ve endotelial büyüme faktörlerinin salgılanmasını önler. Böylece damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu önlenmektedir.

4- Estrojenin direkt etki ile vazodilatasyon sağlama özelliği vardır.

HDL başlıca karaciğerde sentezlenmektedir. HRT sırasında HDL düzeylerinin yükselmesi estrojenlerin Hepatik lipazı inhibe edip, apolipoprotein A sentezini uyarması sonucu meydana gelmektedir. Hepatik lipaz hem daha olumlu partikül olan HDL-2' yi küçük boyutlardaki HDL-3'e çevirmek-

te, hemde HDL'nin karaciğere alımının arttırmaktadır. Ayrıca estrojenlerin dolaşımdaki esterifiye olmamış yağ asitlerinin HDL'den LDL'ye transferini azaltması da HDL düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır. Ayrıca hepatik lipazın inhibisyonu ile orta dansiteli lipoproteinlerin LDL'ye dönüşümü de azalmaktadır.

HRT'de kullanılan estrojenlerin lipid metabolizması üzerindeki etkileri doza, kullanım yoluna ve tipine bağlı olarak değişmektedir (11). Oral ve transdermal estrojen replasman tedavileri serum total kolesterol ve LDL düzeylerini azaltırken, HDL düzeylerini arttırmaktadırlar. Ancak transdermal estrojenler karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasına uğramaması nedeni ile lipid ve lipoprotein profillerinde oral estrojenlere kıyasla daha hafif değişikliklere neden olmaktadır. Genelde transdermal estrojenlerin kısa süreli (en çok 3 ay) kullanılması plazma lipid ve lipoprotein düzeylerini etkiler gözükmemektedir (11-13). Ancak Crook ve ark., 3 aydan daha uzun süreli kullanımlarda anlamlı değişimler bildirmişlerdir (14). Uzun süreli (en az 4 ay) uygulamalar genellikle lipid ve lipoprotein düzeylerinde anlamlı değişimlerle sonuçlanmış, HDL düzeyleri artarken, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri anlamlı şekilde azalmıştır (15). Mattson ve ark.'nın postmenopuzal dönemdeki 52 kadın üzerinde 0.05 ve 0.10 mg transdermal estradiol vererek yaptıkları çalışmada, tedavi sonrası her iki grupta da LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı azalmalar olmuştur (16). Transdermal yol ile HRT'nin bir çok avantaj ve dezavantajı bulunmaktadır. Karaciğer üzerinde ilk geçiş etkisi oluşturmamasının yanı sıra koagülasyon faktörleri üzerine etkisi de azdır (17).

Oral estrojenler ilk geçiş etkilerinden dolayı bazı avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Metabolizmaları ile karaciğere yüklenmelerinin yanısıra renin substratı ve faktör 7 düzeylerini arttırmaları dezavantajları arasındadır. Tüm bunların yanında lipid metabolizması üzerine transdermal estrojenlere göre daha olumlu etki göstermeleri avantajlardandır. Walsh ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, oral estrojen replasman tedavisi sonrası plazmada total kolesterol ve LDL düzeyleri azalırken, HDL ve trigliserid düzeyleri artmaktadır (18). Bunlar kardiovasküler hastalık riskinde azalma ile bağdaşan bulgulardır. Trigliserid

artışı oral sentetik estrogenlerde olduğu gibi konjuge estrogen tedavisinde de karaciğerdeki 1. geçiş etkisi ile olmaktadır. Trigliserid artışı bağımsız bir koroner hastalık riski olarak kabul edildiğinden bu artış tedavide istenmemektedir (19). Yüksek trigliserid düzeyleri düşük HDL düzeyi, obesite ve diabet ile birlikte ise koroner arter hastalık riski özellikle fazladır (16). Bu nedenle trigliseridleri yüksek olan veya ailevi trigliserid yüksekliği olanlarda transdermal estrogenler tercih edilmelidir. Sherwin ve ark.'nın yapmış olduğu aktif tedavi kontrollü bir çalışmada 0.625 ve 1.25 mg oral konjuge estrogen kullanılmış, total kolesterol ve LDL düzeyleri her iki dozla da anlamlı şekilde azalırken, HDL ve trigliserid düzeyleri anlamlı şekilde artmıştır (20). Çalışmamızda 0.625 ve 1.25 mg konjuge estrogen için sırasıyla, LDL'de %8.5-11.8, total kolesterolde %5.3-6.09 azalma olurken, HDL'de %7.8-8.3, trigliserid düzeylerinde %7.2-9.8 artış oldu.

Yapılan çalışmalarda konjuge estrogen ile HDL'de %9-19 artış, LDL'de %10-15 azalma olduğu bildirilmektedir (21). Bu değerler 0.625 mg konjuge estrogen ile alınmış olup, doz 1.25 mg'a çıkarıldığında istatistikî anlamda trigliserid artışı daha belirgin olmaktadır. Oral konjuge estrogen ve transdermal estradiol replasman tedavilerini postmenopuzal dönemde kadınlarda karşılaştıran Hanggi ve ark., her iki tedavi şeklinin de total kolesterol ve LDL düzeylerini azalttığını bildirmektedirler. Ancak azalmaların oral konjuge estrogen verilen kadınlarda daha anlamlı olduğu bildirilmektedir (22).

Çalışmamızda da LDL ve total kolesterol düzeyleri transdermal estradiol verilen kadınlara göre oral konjuge estrogen verilenlerde daha anlamlı azalırken, HDL düzeyleri daha anlamlı yükseldi. Oral ve transdermal estrogen replasman tedavileri arasındaki başlıca fark trigliserid düzeylerinin transdermal estradiol verilen kadınlarda azalırken, oral konjuge estrogen verilen kadınlarda artmasıydı.

Cartellaro ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, 0.625 mg konjuge estrogen verilen kadınlarda 0.05 mg transdermal estradiol verilen kadınlara göre, HDL düzeylerindeki artış ile total kolesterol ve LDL düzeylerindeki azalma daha anlamlı bulunmuştur (23).

Postmenopuzal dönemde kadınlarda transdermal estradiol ve oral konjuge estrogenin plazma

lipid ve lipoproteinleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı diğer bir çalışmada, her iki tedavinin de total kolesterol ve LDL düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı, ancak oral konjuge estrogen verilenlerde bu azalmanın daha anlamlı olduğu, trigliserid düzeylerinin ise transdermal estradiol verilenlerde azaldığı bildirilmektedir (24).

Estrogen replasman tedavisine progesteron ilave edilmesinin estrogenin lipid-lipoprotein ve kardiovasküler sistem üzerindeki olumlu etkilerini ortadan kaldıracağı şeklinde bir endişe söz konusudur. Estrogen replasman tedavisine ilave edilen oral progesteronların plazma HDL düzeylerini azaltıp LDL düzeylerini yükselterek lipid metabolizmasını olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmektedir (25). Ancak Farish ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada oral verilen progesteronların yüksek düzeyleri hem kadınlarda hem de erkeklerde koroner arter hastalığı riskinde artışa neden olabilen plazma lipoprotein (a) düzeylerini azaltarak faydalı olabilecek bir etki de gösterebileceği yolundadır (26). 20.000'den fazla kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada Falkeborn ve ark., ortalama 5.8 yıllık gözlem süresi içinde yalnızca oral estrogen kullanan kadınlarla, kombine estrogen ve progesteron kullanan kadınlar arasında plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulamamışlardır (27). Estrogen seçiminde olduğu gibi tedaviye eklenen progesteron içinde çeşitli seçenekler bulunmaktadır. Önceleri 17 OH progesteron türevlerinin 19 nortestosteron türevlerine göre serum lipidlerinde estrogen ile sağlanan olumlu değişiklikleri daha az etkiledikleri öne sürülmüştür (28). Progesteronlar arasında doğal progesterona en yakın özelliklere sahip olan medroksiprogesteron asetat HRT'de adeta standart progesteron haline gelmiştir (2). Biz de bu nedenle çalışmamızda medroksiprogesteron asetat'ı tercih ettik. Progesteronların dozlarına ve kullanım sürelerine bağlı olarak uzun dönemde kemik yapı kaybını önlemede estrogen ile yaptıkları sinerjik etkilerinin dışında serum glikoz, insülin, faktör 7 düzeylerini azaltıcı etkileri de bulunmaktadır (29). Bu etkiler de koroner kalp hastalıklarının azalmasını sağlamaktadır. Bu nedenle yeni geliştirilen ve doğal siklustaki yapı ve dozlarına yaklaştırılmaya çalışılan progesteronların HRT'deki iyileştirici etkileri artmaktadır (29).

Sonuçta; oral konjuge estrojen ve transdermal estradiol replasman tedavileri serum lipid ve lipoprotein profilini kardiovasküler hastalık riskini azaltacak şekilde değiştirdi.

#### KAYNAKLAR

1. Gruchow HW, Anderson AJ, Barboik JJ. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988;115:954-63.
2. Yıldırım A. Hormon replasman tedavisi ile kardiovasküler sistem ilişkisi. In: Hassa H, ed. *Klinikte Menopoz. "Değerlendirme ve Yönetim"*. Eskişehir: Gestet Basın Tanıtım LTD 1996: 137-43.
3. Bush TL, Barret CE, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB. Cardiovascular mortality and noncontraseptive use of estrogen in women. Result from the lipid research clinics program follow up study. *Circulation* 1987; 75:1102-9.
4. Stampher MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogens therapy and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991;325:756-61.
5. Sullivan JM, Vander ZR, Hughes JP, Virginia M, Frank WK, Ramanathan KB et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch intern Med* 1990; 153 :2557-62.
6. Kafonek SD. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction. *Drugs* 1994; 47:16-24.
7. Sullivan JM. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease : Human model. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103(13): 59-67.
8. Balfour JA, Heel RC. Transdermal estradiol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints. *Drugs* 1990; 40:561-82.
9. Volpe A, Facchinetti F, Grasso A, Petraglia F, Campanini D, Genazzani AR. Benefits and risks of different hormonal replacement therapies in postmenopausal women . *Maturitas* 1986;8:327-34.
10. Yıldırım M, Nas T. Hormon replasman tedavisi ve yeni görüşler. *Türk Fertilité Dergisi* 1994; 1: 47-52.
11. Balfour JA, Donna T. Transdermal estradiol. *Drugs and clinical Aging* 1992; 2 (6): 487-507.
12. Cagnacci A, Benedetto G, Soldani R, Paoletti A M, Gambacciani M, Spinetti A, et al. Neuroendocrine and clinical effects of transdermal 17 beta estradiol in postmenopausal women. *Maturitas* 1991;13:283-96.
13. Pedersen OD, Jensen HK. Long term treatment with transcutaneous estradiol and oral medroxyprogesterone acetate. *Acta Obstet Gynecol* 1992;71:593-8.
14. Crook D, Cust MP, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: Effect on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:950-5.
15. Laufer LR, John L, John K, Meldrum DR, Eggena P, Sambhi MP, et al. Estrogen replacement therapy by transdermal estradiol administration. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:533-8.
16. Mattson LA, Somsioe G, Schoultz BV, Uvebrant M, Wiklund I. Transdermally administered oestradiol combined with oral medroxyprogesterone acetate. The effects on lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 450-3.
17. Cardoza L. Routes of estrogen administration. *New Developments in Biosciences*. In: Greenblatt RD, ed. *A modern Approach to the perimenopausal Years*. New York: De Gruyter, 1986: 144-8.
18. Walsh BW, Schiff I, Bernard R, Greenberg L, Veronica R, Sacks FM. Effect of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-203.
19. Çelikkanat H, Gökmen O, Yılmaz Z, Ekmekçi S, Ergin T, Şener B. Transdermal estradiol ve oral konjuge estrojenin 2 yıllık tedavisi sonrası lipoproteinler etkisinin karşılaştırılması. *Jin Obstet Yeni Gör Gel* 1994;5(3 ): 191-4.
20. Sherwin BB, Gelfand MM. A prospective one year study estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on clinical symptoms and lipoproteins. *Obstet Gynecol* 1989;73(5):759-66.
21. Paganini A, Dworsky R, Ronald M, Krauss RM. Hormone replacement therapy, hormone levels and lipoprotein cholesterol concentrations in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3):897-902.
22. Hanggi W, Birkhauser MH, Malek A, Hospenthal JUV. Cyclical gestagen (MPA ) supplement for continuous transdermal or oral estrogen substitution in postmenopause: Modification of serum lipids. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 1993;53(10) :739-14.
23. Cartellaro M, Mencioni T, Boschetti C, Ortolani S, Buzzi F, Francucci B, et al. Cyclic hormonal replacement therapy after the menopause: Transdermal versus oral treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:555-9.
24. Cheong A, Samsioe G, Sitruk R. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors. *Br J Obstet Gynecol* July 1994; 101: 571-81.
25. Ottoson UB, Johanson BG. Subfractions of high density lipoprotein cholesterol during estrogen replacement therapy: A comparison between progestogens and natural progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:746-50.
26. Farish E, Rolton HA, Barnes JF, Hart DM. Lipoprotein(a) concentrations in postmenopausal women taking norethisterone . *Br Med J* 1991 ;303:694.
27. Falkeboom M, Persson I, Adami H, Bergström R, Eaker E, Mohsen LR, et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:821-8.
28. Hirvonen E, Malkonen V, Manninen V. Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N Engl J Med* 1991;304:560-3.
29. Khaw KT. Epidemiology of the menopause. *Br Med Bull* 1992;48(2):249-61.